

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 03204877
PUBLICATION DATE : 06-09-91

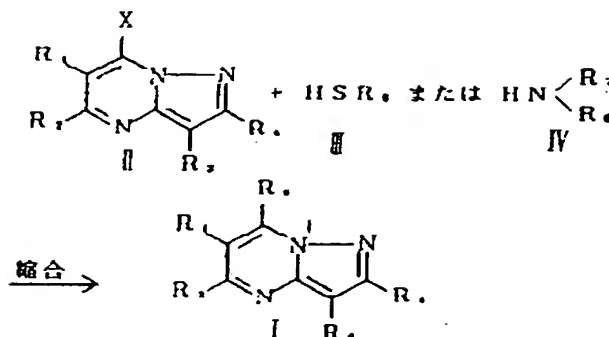
APPLICATION DATE : 25-10-90
APPLICATION NUMBER : 02289769

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
INC;

INVENTOR : HASHIMOTO KINJI;

INT.CL. : C07D487/04 // A61K 31/495 A61K
31/495 A61K 31/495 A61K 31/495
A61K 31/505 A61K 31/505 A61K
31/505

TITLE : PYRAZOLO(1,5-A)PYRIMIDINE
DERIVATIVE



ABSTRACT : NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R₁ to R₄ are H, carboxyl, lower alkoxy carbonyl or lower alkyl and cycloalkyl which may be substituted; R₅ is SR₆ (R₆ is pyridyl or phenyl), NR₇R₈ (R₇ and R₈ are H, phenyl which may be replaced or R₇, R₈ and N form 1-pyrrolidinyl, etc.)] and a salt thereof.

EXAMPLE: 7-(3,5-Di-t-butyl-4-hydroxyphenyl)amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.

USE: Useful as a drug such as an improver for ischemic palsy disorder, anti-inflammatory drug, antirheumatic, antiasthmatic, antiallergic, etc.

PREPARATION: According to reaction formula, a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine halide derivative shown by formula II is condensed with a thiol shown by formula III or an amine shown by formula IV (R₇ and R₈ are H, phenyl, etc.) to give a compound shown by formula I.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-204877

⑮ Int. Cl.⁵

C 07 D 487/04
// A 61 K 31/495

識別記号

1 4 2
A B E
A B C
A B N
A C D
A A G
A A H
A B F

庁内整理番号

7019-4C
7252-4C

④ 公開 平成3年(1991)9月6日

31/505

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

④ 発明の名称 ビラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体

② 特 願 平2-289769

② 出 願 平2(1990)10月25日

優先権主張 ② 平1(1989)10月25日 ③ 日本(JP) ④ 特願 平1-277566

⑦ 発 明 者 井 上 誠 徳島県鳴門市大津町木津野字野神の越122-3
⑦ 発 明 者 橋 本 謹 治 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の8
⑦ 出 願 人 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
⑦ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

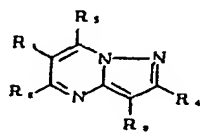
明 細 書

1. 発明の名称

ビラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式:



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄は同一または異なつて水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換基としてヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基を示し、またR₁およびR₂は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよい。R₃は基-SR₃または-NR₃R₃を示し、R₄はピロジニル基または置換基としてヒドロキシ基、低級アルキル基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基を示し、R₁およびR₂は水

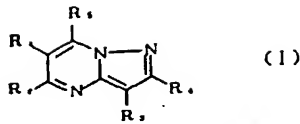
素原子、置換基としてヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基を示すか、あるいはR₁とR₂が互いに結合して、これらが結合している窒素原子と共に1-ピロリジニル基、2-オキソ-1-ピロリジニル基、または置換基としてハロゲン原子もしくはトリハロメチル基を有することのあるフェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基あるいはジフェニル低級アルキル基を有する1-ビペラジニル基を形成する基を示す]

で表されるビラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体およびそれらの塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は医薬として有用な新規ビラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体、さらに詳しくは一般式:



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は同一または異なつて水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換基としてヒドロキシル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基を示し、また R_1 および R_2 は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよい。 R_3 は基-S R_4 または-N R_4 、 R_4 を示し、 R_4 はピリジニル基または置換基としてヒドロキシル基、低級アルキル基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基を示し、 R_3 および R_4 は水素原子、置換基としてヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基を示すか、あるいは R_3 と R_4 が互いに結合して、これらが結合している窒素原子と

ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルキルが挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖または分枝鎖状アルコキシカルボニル基を例示できる。

置換基としてヒドロキシル基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基を有することのある低級アルキル基としては先に掲げた低級アルキル基の他、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシイソプロピル、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニル

共に1-ピロリジニル基、2-オキソ-1-ピロリジニル基、または置換基としてハロゲン原子もしくはトリハロメチル基を有することのあるフェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基あるいはジフェニル低級アルキル基を有する1-ビラジニル基を形成する基を示す]

で表されるピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその塩に関する。

発明の構成および効果

本発明の新規ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体は前記一般式(1)で示され、動物、特に哺乳動物に対して、例えば虚血-再灌流障害改善作用、炎症、抗リウマチ、抗喘息、抗アレルギー、解熱、鎮痛等の薬理作用を示し、例えば虚血-再灌流障害改善剤、炎症剤、抗リウマチ剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、解熱剤、鎮痛剤等の医薬品として有用である。

上記一般式(1)において示される各基としては具体的にはそれぞれ以下の各基を例示できる。

低級アルキル基としては、例えばメチル、エチ

メチル、プロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル等が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を例示できる。

低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等が挙げられる。

置換基としてヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基としてはフェニル基の他、例えば2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2-メチルフェニル、1,3-ジメチルフェニル、3,4,5-トリメチルフェ

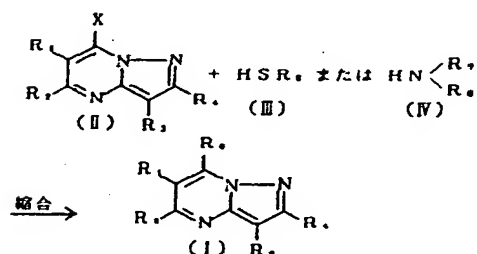
ニル、3-エチルフェニル、2,3-ジエチルフェニル、2,4,6-トリエチルフェニル、4-プロピルフェニル、2,4-ジプロピルフェニル、1,2,3-トリプロピルフェニル、4-イソプロピルフェニル、2,4-ジイソプロピルフェニル、2,4,6-トリイソプロピルフェニル、3,5-ジイソプロチル-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニル-4-ヒドロキシフェニル、2-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、2,4-ジカルボキシフェニル、2,4,6-トリカルボキシフェニル、3-カルボキシ-4-ヒドロキシフェニル等が挙げられる。

ハロゲン原子またはトリハロメチル基を有することのあるフェニル基としては、フェニル基の他に、例えば、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-

ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリクロロメチルフェニル、4-トリプロモメチルフェニル、2-トリヨードメチルフェニル、3-ジフルオロモノクロロメチルフェニル、4-モノクロロジプロモメチルフェニル、2-ジクロロモノヨードメチルフェニル基等が挙げられる。

ジフェニル低級アルキル基としては、例えば、ジフェニルメチル、2,2-ジフェニルエチル、2,3-ジフェニルプロピル基等が挙げられる。

本発明のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体は下記の反応工程式により製造することができる。
[反応工程式-1]



[式中、Xはハロゲン原子を示し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇およびR₈は前記と同じ。]

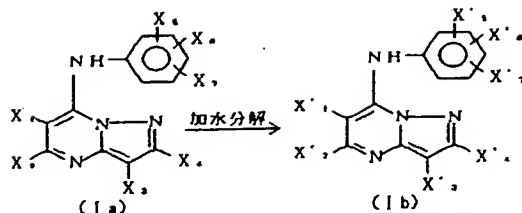
反応工程式-1に示すように、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンハライド誘導体(II)とチオール類(III)またはアミン類(IV)とを縮合させることにより、本発明化合物(I)を得ることができる。

上記反応は一般に適当な溶媒中、脱酸剤の存在下または非存在下で実施される。ここで用いられる脱酸剤としては、NaOH、KOH、NaHCO₃、K₂CO₃等のアルカリ金属水酸化物、重炭酸塩または炭酸塩などの無機塩基、またはトリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルア-

ミノピリジン等の第三級アミン類を例示できる。また溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類などの不活性有機溶媒が挙げられる。脱酸剤として無機塩基を使う場合にはこれら不活性有機溶媒と水との混合溶媒を用いるのが好ましい。またベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素も溶媒として使用し得る。

上記反応におけるピラゾロ[1,5-a]ピリミジンハライド誘導体(II)とチオール類(III)またはアミン類(IV)との使用割合は特に限定されないが、通常前者に対して後者を等モル量〜過剰量用いるのがよい。また上記脱酸剤は通常ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンハライド誘導体に対して等モル量〜過剰量用いるのが好適である。反応は冷却下、室温下および加熱下のいずれでも進行するが、通常0℃〜溶媒の還流温度範囲の温度条件を採用して行なわれ、一般に0.5〜15時間程度で終了する。

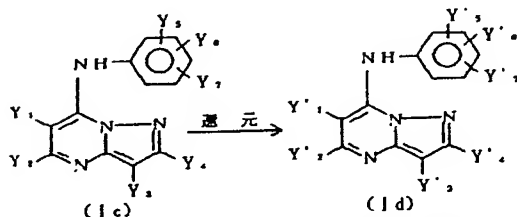
[反應工程式-2]



[式中、 $X_1, \sim X_1$, および $X'_1, \sim X'_1$, はそれぞれ前記一般式(1)中の対応する基に相当し、すなわち、 X_1 と X'_1 、 X_2 と X'_2 、 X_3 と X'_3 , および X_4 と X'_4 はそれぞれ R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 に相当し、 X_5 と X'_5 、 X_6 と X'_6 および X_7 と X'_7 は水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基から選ばれる基である。ただし、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 のうち少なくとも一つの基は低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基であり、 X'_1 、 X'_2 、 X'_3 、 X'_4 、 X'_5 、 X'_6 、 X'_7 のうち上記の基に対応す

を採用して行なわれる。

[反應工程式-3]



[Y, ~Y, および Y', ~Y', はそれぞれ前記一般式(1)中の対応する基に相当し、すなわち、Y, と Y',、Y, と Y',、Y, と Y',、および Y, と Y', はそれぞれ R₁、R₂、R₃ および R₄ に相当し、Y, と Y',、Y, と Y',、および Y, と Y', は水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基から選ばれた基である。ただし、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₆、Y₇ のうち少なくとも一つの基がカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシ低級アルキル基を示し、Y',₁、Y',₂、Y',₃、

る位置の基はカルボキシル基またはカルボキシ低級アルキル基である]

反応工程式-2に示すように、反応工程式-1の方法で合成される本発明化合物(I)のうち、置換基として低級アルコキシカルボニル基および/または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を有する化合物(Ia)を加水分解して別の本発明化合物(Ib)を得ることができる。上記反応は、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール類、THF、ジオキサン等のエーテル類などの適当な不活性有機溶媒と水との混合溶媒中、化合物(Ia)に対して1~30倍モル量のNaOH、KOH等のアルカリ金属水酸化物およびハイドロサルファイトナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)の存在下または非存在下で実施される。置換基 X_1 、 X_2 、 X_3 のいずれかがp位のOH基である場合、加水分解反応中、酸化されるおそれがあるので、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の存在下で反応させるのが好ましい。反応は冷却下、室温下、および加熱下のいずれでも進行するが通常0℃~溶媒の還流温度範囲の温度条件

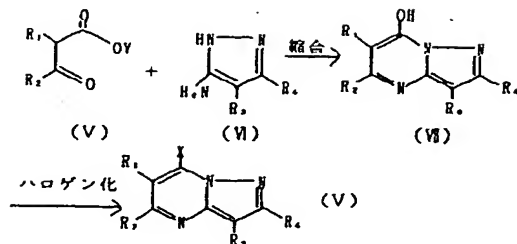
Y¹, Y², Y³, Y⁴のうち上記の基に対応する位置の基は対応するヒドロキシル基またはヒドロキシ低級アルキル基を示す]

反応工程式-3に示すように、反応工程式-1で合成される本発明化合物(1)のうち、置換基としてカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基および/またはカルボキシ低級アルキル基を有する化合物(1c)を還元して別の本発明化合物(1d)を得ることができる。上記還元反応は、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等の不活性有機溶媒中、化合物(1c)に対して1~10倍モル量の水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、ジボラン等の適当な還元剤を用いて実施できる。反応は約0~50℃の温度条件、好ましくは約0℃~室温付近の温度条件を採用して行なわれる。

前記反応工程式-1において、出発原料として使用される化合物(II)は、公知化合物および新規化合物の両者を包含しており、これら各化合物は、例えば下記反応工程式-4に示す方法に従って、

製造することができる。

[反応工程式-4]



[式中、Yは低級アルキル基を示し、R₁、R₂、R₃、R₄およびXは前記に同じ]

上記反応工程式-4に示す化合物(V)と化合物(VI)との縮合反応は、酢酸、エタノール等の溶媒中、室温～溶媒の沸点の温度条件下で処理することにより行なわれる。

化合物(V)と化合物(VI)との使用割合は、一般にほぼ等モル量とするのがよく、また反応は2～5時間程度を要して完了し、かくして化合物(VI)が得られる。

ロマトグラフィー等を採用することができる。また、得られる本発明化合物は、必要により遊離の形態で、または医薬的に許容される酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸との酸付加塩の形態で、または医薬的に許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属(例えばナトリウム、カリウム、カルシウム等)の金属塩の形態で単離してもよい。

[実施例]

以下、実施例を挙げて本発明の化合物をさらに具体的に説明する。

実施例1

7-(3,5-ジ-1-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの合成

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.0gと3,5-ジ-1-ブチル-4-ヒドロキシアニリン塩酸塩1.8gおよびジエチルアニリン2.3mlのトルエン50ml懸濁液を120℃で30分

次に、化合物(VI)をハロゲン化することにより、本発明化合物の原料である化合物(II)を得ることができる。

該ハロゲン化は、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、トリエチルアミン等の脱酸剤の存在下、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のハロゲン化剤と処理することにより実施される。なお、上記ハロゲン化剤は溶媒も兼ねるので特に溶媒を必要としないが、別の不活性溶媒中でも実施でき、その場合は例えばベンゼン、トルエン、キシレン等を例示できる。

また、脱酸剤の使用量は、化合物(VI)に対して1～10倍程度が採用できる。

反応は、室温～100℃の温度条件で0.5～2時間程度を要して行なわれる。

上記反応工程式-1～4に示す方法により得られる化合物は、慣用される分離手段により反応系内より単離され得、また精製され得る。上記単離・精製手段としては溶媒抽出、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層ク

ロマトグラフィー等を採用することができる。また、得られる本発明化合物は、必要により遊離の形態で、または医薬的に許容される酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸との酸付加塩の形態で、または医薬的に許容されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属(例えばナトリウム、カリウム、カルシウム等)の金属塩の形態で単離してもよい。

融点: 264～266(分解)

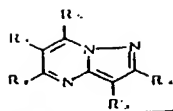
¹H-NMR(CDCl₃): δ

1.48(s, 18H), 5.63(s, 1H), 5.92(c, 1H), 6.55(d, J=2.3Hz, 1H), 7.47(s, 2H), 8.14(d, J=2.3Hz, 1H)

実施例2～26

実施例1と同様にして、下記第1表に示す各化合物を得た。

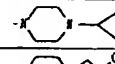
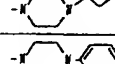
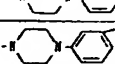
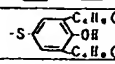



表 1



| 実施例番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 融点 ℃ | ¹ H-NMR (内部標準: TMS) δ 値 |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|--|
| 2 | H | Me | H | H | | 251-253 | DMSO-d ₆ : 1.41(s, 1H), 2.35(s, 3H), 6.05(s, 1H), 6.35(d, J=2.0Hz, 1H), 7.18(s, 2H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 9.5(brs, 1H) CDCl ₃ : 2.56(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.50(d, J=2.3Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 7.18(t-d, J=7.3, 1.0Hz, 1H), 7.64(t-d, J=7.3, 1.7Hz, 1H), 7.75(d-d, J=7.3, 1.0Hz, 1H), 8.1-8.2(m, 2H) |
| 3 | " | " | " | " | | 140-142 | CDCl ₃ : 2.46(s, 3H), 3.98(s, 3H), 5.93(s, 1H), 6.46(d, J=2.5Hz, 1H), 7.10(d, J=8.9Hz, 1H), 7.48(d-d, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.85(d, J=2.7Hz, 1H), 7.86(brs, 1H), 8.01(d, J=2.5Hz, 1H), 10.82(s, 1H) |
| 4 | " | " | " | " | | 188-189 | CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.64(s, 3H), 3.99(s, 3H), 5.92(s, 1H), 7.07(s, 1H), 7.20(d, J=8.8Hz, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.56(d-d, J=2.6Hz, 1H), 7.95(d, J=2.6Hz, 1H), 8.0-8.1(m, 2H) |
| 5 | H | Me | H | Ph | | 245-246 (dec) | CDCl ₃ : 2.54(s, 3H), 2.48(t, J=5.0Hz, 4H), 3.95(t, J=5.0Hz, 4H), 6.03(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.94(t, J=7.2Hz, 1H), 7.03(d, J=8.4Hz, 2H), 7.3-7.5(m, 5H), 8.00(d-d, J=7.2, 1.5Hz, 2H) |
| 6 | " | " | " | " | | 197-199 | CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.52(s, 3H), 2.68(t, J=5.6Hz, 2H), 3.86(t, J=4.9Hz, 4H), 6.03(s, 1H), 6.74(s, 1H), 7.2-7.5(m, 3H), 7.98(d, J=6.9Hz, 2H) |
| 7 | " | " | " | " | | 210-215 (dec) | CDCl ₃ : 2.0-2.1(m, 4H), 2.43(s, 3H), 4.0-4.1(m, 4H), 5.59(s, 1H), 6.59(s, 1H), 7.3-7.5(m, 3H), 7.95(d-d, J=7.6, 1.7Hz, 2H) |
| 8 | " | " | " | " | | 194-196 | CDCl ₃ : 1.47(s, 1H), 2.46(s, 3H), 5.32(s, 1H), 6.02(s, 1H), 6.72(s, 1H), 7.18(s, 2H), 7.3-7.5(m, 3H), 8.00(d, J=8.1Hz, 2H) |
| 9 | " | " | " | " | | 280-282 (dec) | |

| 実施例番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 融点 ℃ | ¹ H-NMR (内部標準: TMS) δ 値 |
|-------|------------------------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|------------------|--|
| 10 | H | Me | CO ₂ Et | H | | 213-215 | DMSO-d ₆ : 1.31(t, J=7.1Hz, 3H), 1.40(s, 1H), 2.49(s, 3H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 6.22(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.16(s, 1H), 8.48(s, 1H), 9.82(s, 1H) CDCl ₃ : 1.41(t, J=7.1Hz, 3H), 2.63(s, 3H), 2.67(t, J=5.3Hz, 2H), 2.79(t, J=4.9Hz, 4H), 3.70(t, J=5.3Hz, 2H), 3.77(t, J=4.9Hz, 4H), 4.40(q, J=7.1Hz, 2H), 6.14(s, 1H), 8.41(s, 1H) |
| 11 | " | " | " | " | | 208-210 (dec) | DMSO-d ₆ : 1.35(t, J=7.2Hz, 3H), 2.55(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.36(q, J=7.2Hz, 2H), 6.37(s, 1H), 7.20(d, J=8.9Hz, 1H), 7.58(d-d, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.81(d, J=2.5Hz, 1H), 8.69(s, 1H) |
| 12 | " | " | " | " | | 170-173 | DMSO-d ₆ : 1.42(s, 1H), 2.44(s, 3H), 6.12(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.19(s, 2H), 7.17-7.22(m, 1H), 7.40(d-d, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 8.19(d, J=7.5Hz, 2H), 8.63(s, 1H), 9.61(s, 1H) |
| 13 | H | Me | Ph | H | | 222-224 | DMSO-d ₆ : 2.55(s, 3H), 3.89(s, 3H), 6.77(s, 1H), 7.24(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.32(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.45(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 7.76(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.89(d, J=8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.0Hz, 1H), 8.18(d, J=8.0Hz, 2H), 8.71(s, 1H), 11.00(s, 1H) |
| 14 | " | " | " | " | | 174-175 | DMSO-d ₆ : 0.90(t, J=7.2Hz, 3H), 1.35(s, 1H), 3.56(q, J=7.2Hz, 2H), 6.61(d, J=2.2Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.00(s, 2H), 8.23(d, J=2.2Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 10.26(s, 1H) |
| 15 | CO ₂ Et | H | H | H | | 248-250 (dec) | CDCl ₃ : 1.18(t, J=7.1Hz, 3H), 1.42(s, 1H), 2.42(s, 3H), 3.34(s, 2H), 4.01(q, J=7.1Hz, 2H), 5.29(s, 1H), 6.46(d, J=2.2Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 7.98(d, J=2.2Hz, 1H), 8.01(brs, 1H) |
| 16 | CH ₃ CO ₂ Et | Me | H | H | | 190-192 | DMSO-d ₆ : 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 7.16(d, J=8.0Hz, 1H), 7.2-7.3(m, 2H), 7.44(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 7.54(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.0Hz, 2H), 8.71(s, 1H), 8.82(s, 1H), 11.24(s, 1H) |
| 17 | CO ₂ Et | H | Ph | H | | 97-100 | DMSO-d ₆ : 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 3.88(s, 3H), 3.98(q, J=7.2Hz, 2H), 6.99(d, J=8.9Hz, 1H), 7.24(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.67(d, J=3.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.0Hz, 2H), 8.67(s, 1H), 8.72(s, 1H), 10.44(s, 1H), 10.60(brs, 1H) |
| 18 | " | " | " | " | | 189-191 | CDCl ₃ : 2.33(quinlet, J=7.5Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.69(t, J=7.5Hz, 2H), 4.48(t, J=7.5Hz, 2H), 6.86(s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.9-8.0(m, 2H) |
| 19 | H | Me | H | Ph | | 156-158 | |

特開平3-204877(7)

| 実施例番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 融点 ℃ | ¹ H-NMR δ値 (内部標準:TMS) |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---------|--|
| 20 | H | Me | H | Ph |  | 140-142 | CDCl ₃ : 2.51(s, 3H), 2.66(t, J=4.9Hz, 4H), 2.72(t, J=4.9Hz, 4H), 4.34(s, 1H), 5.95(s, 1H), 6.43(d, J=2.3Hz, 1H), 7.2-7.5(m, 10H), 7.95(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 21 | " | " | " | " |  | 57-59 | CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.55(s, 2H), 2.67(t, J=5.6Hz, 2H), 2.81(t, J=5.0Hz, 4H), 3.7-3.8(m, 6H), 6.06(s, 1H), 6.45(d, J=2.3Hz, 1H), 8.01(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 22 | " | " | " | " |  | 199-201 | CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.55(s, 3H), 3.41(t, J=5.0Hz, 4H), 3.88(t, J=5.0Hz, 4H), 6.11(s, 1H), 6.47(d, J=2.3Hz, 1H), 6.94(d, J=9.0Hz, 2H), 7.26(d, J=9.0Hz, 2H), 8.04(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 23 | " | " | " | " |  | 223以上 | CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.70(s, 3H), 3.57(t, J=5.1Hz, 4H), 4.5-4.6(br, 4H), 6.52(s, 1H), 6.64(d, J=2.1Hz, 1H), 7.1-7.2(br, 2H), 7.4-7.5(br, 2H), 8.12(d, J=2.1Hz, 1H) |
| 24 | H | Me | H | H |  | 194-195 | CDCl ₃ : 1.48(s, 18H), 2.43(s, 3H), 5.63(s, 1H), 5.92(s, 1H), 6.55(d, J=2.3Hz, 1H), 7.47(s, 2H), 8.14(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 25 | " | " | " | " |  | 170-172 | CDCl ₃ : 2.50(s, 3H), 6.50(s, 1H), 6.59(d, J=2.3Hz, 1H), 7.40(d-d, J=7.6, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.68(d-t, J=7.6, 1.0Hz, 1H), 7.81(t-d, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 8.11(d, J=2.3Hz, 1H), 8.72(d-d, J=4.8, 1.8, 1.0Hz, 1H) |
| 26 | " | " | " | " |  | 165-166 | CDCl ₃ : 2.41(s, 3H), 5.89(s, 1H), 6.56(d, J=2.3Hz, 1H), 7.5-7.7(m, 3H), 7.7-7.8(m, 2H), 8.14(d, J=2.3Hz, 1H) |

実施例 27

7-(2-カルボキシフェニル)アミノ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの合成

実施例3で合成した7-(2-メトキシカルボニルフェニル)アミノ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.0gのエタノール20ml溶液に5%水酸化ナトリウム溶液30mlを加え、100℃で1時間加熱撹拌した。冷後、エタノールを留去し、残渣に10%塩酸を加えて中和し、さらに飽和クエン酸水溶液でpH4とした。析出した結晶を濾取し、水、エタノール、エチルエーテルで洗浄後、乾燥し、7-(2-カルボキシフェニル)アミノ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン970mgを無色結晶として得た。

融点: 261~262℃(分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ









2.47(s, 3H), 6.47(d, J=1.2Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 7.27(t, J=7.6Hz, 1H), 7.72(t, J=7.6Hz, 1H), 7.86(d, J=7.6Hz, 1H), 8.

07(d, J=7.6Hz, 1H), 8.16(d, J=1.2Hz, 1H)

実施例 28~35

実施例27と同様にして、下記第2表に示す各化合物を得た。

第 2 表

| 実施例 番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 融点 ℃ | ¹ H-NMR δ値 (内部標準: TMS) |
|-----------|-----------------------------------|----------------|-------------------|----------------|---|------------------|--|
| 28 | H | Me | H | H | -NH-  | 284-285 (dec) | CDCl ₃ -CD ₃ OD: 2.48(s, 3H), 6.00(w, 1H), 6.46(d, J=1.8Hz, 1H), 7.10(d, J=9.2Hz, 1H), 7.22(d-d, J=9.2, 2.7Hz, 1H), 7.92(d, J=9.7Hz, 1H), 8.06(d, J=1.8Hz, 1H) DMSO-d ₆ : 2.45(s, 3H), 6.12(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.13(d, J=8.7Hz, 1H), 7.4-7.6(m, 3H), 7.64(d-d, J=8.7, 2.6Hz, 1H) |
| 29 | H | Me | H | Ph | -NH-  | 310-312 (dec) | DMSO-d ₆ : 2.43(s, 3H), 6.03(s, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 1H), 7.40(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.60(d-d, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.82(d, J=2.6Hz, 1H), 8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 8.66(w, 1H), 9.84(s, 1H) |
| 30 | H | Me | Ph | H | -NH-  | 289-290 (dec) | DMSO-d ₆ : 2.53(s, 3H), 6.99(s, 1H), 7.06(l, J=7.2Hz, 1H), 7.16(l, J=7.2Hz, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.56(d, J=8.3Hz, 1H), 8.05(d, J=6.2Hz, 1H), 8.85(d, J=8.2Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 14.42(s, 1H) |
| 31 | " | " | " | " | -NH-  | 300以上 | DMSO-d ₆ : 1.41(s, 1H), 2.42(s, 3H), 6.22(s, 1H), 7.17(s, 2H), 7.15(s, 1H), 8.47(s, 1H), 9.84(s, 1H) |
| 32 | H | Me | CO ₂ H | H | -NH-  | 240-241 (dec) | DMSO-d ₆ : 2.40(s, 3H), 6.12(s, 1H), 7.04(d, J=8.7Hz, 1H), 7.53(d-d, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.76(d, J=2.7Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 10.00(brs, 1H) |
| 33 | " | " | " | " | -NH-  | 227-228 | DMSO-d ₆ : 6.69(d, J=8.9Hz, 1H), 7.25(d-d, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.3-7.5(m, 3H), 7.84(d, J=2.7Hz, 1H), 8.12(d, J=8.0Hz, 2H), 8.61(s, 1H), 8.76(s, 1H), 10.99(w, 1H) |
| 34 | CO ₂ H | H | Ph | H | -NH-  | 254-255 (dec) | DMSO-d ₆ : 1.25(s, 1H), 2.32(s, 3H), 3.25(s, 2H), 6.39(d, J=2.2Hz, 1H), 6.87(s, 2H), 6.99(s, 1H), 8.04(d, J=2.2Hz, 1H), 8.95(s, 1H) |
| 35 | CH ₂ CO ₂ H | Me | H | H | -NH-  | 252-254 (dec) | |

実施例 3.6

7-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-ヒドロキシメチル-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの合成

LiAlH₄ 840mgの無水エーテル50ml懸濁液に実施例10で合成した7-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-エトキシカルボニル-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 3.5gの無水THF 50ml溶液を氷冷下で滴下し、同温度にて30分間攪拌、さらに室温で1時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を加えて過剰のLiAlH₄を分解後、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、Na₂S₂O₈飽和水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ジクロロエタン=2/1→クロロホルム/メタノール=8/1)で精製した。こうして得た結晶をエチルエーテルで洗浄し、7-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ア

ミノ-3-ヒドロキシメチル-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン2.3gを無色結晶として得た。

融点 194~196℃

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ
1.41(s, 1.8H), 2.36(s, 3H), 4.60(d, J=5.2Hz, 2H), 4.79(t, J=5.2Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 7.10(brs, 1H), 7.17(s, 2H), 8.06(s, 1H), 9.44(brs, 1H)

実施例 3.7

6,7-ジヒドロ-8-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの合成

2-オキソシクロペンタンカルボン酸エチルの31gと3-アミノピラゾール17.4gを酢酸300mlに溶かし、100℃で3時間加熱した。放冷後、生じた結晶を濾取し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄し、さらにジクロロメタン-ジエ

特開平3-204877 (9)

チルエーテルで再結晶して、融点280℃以上の結晶22.3gを得た。

次に、上記で得られた結晶9.0gとN,N-ジエチルアニリン15mlをオキシ塩化リン90ml中に加え、80℃で3時間加熱した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を氷水中に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサンで結晶化して、9.9gの結晶を得た。

上記結晶3.9gと3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニリン塩酸塩5.2gおよびN,N-ジエチルアニリン5mlをトルエン60ml中に加え、100℃で3時間加熱した。実施例1と同様に後処理し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン-ジクロロメタン-メタノール=50:1)で精製し、更にジクロロメタン-ジエチルエーテルで再結晶して、目的化合物3.8gを得た。

融点:255~257℃(分解)

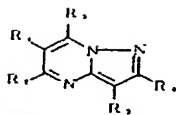
¹H-NMR(CDCI₃): δ

1.45(s, 18H), 1.96(quintet, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22(t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89(t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.30(s, 1H), 6.40(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 7.97(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97(brs, 1H)

実施例38~48


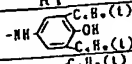
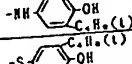
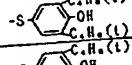
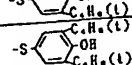
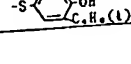
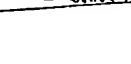
実施例37と同様にして、下記第3表に示す各化合物を得た。

第3表



| 実施例番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 融点℃ | ¹ H-NMR δ値 (内部標準: TMS) |
|-------|----------------|--|----------------|----------------|----------------|------------------|--|
| 38 | H | -(CH ₂) ₂ CH ₃ | H | H | | 200-202 | CDCI ₃ : 0.93(t, J=7.3Hz, 3H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.47(s, 18H), 1.6-1.8(m, 2H), 2.69(t, J=7.8Hz, 2H), 5.28(s, 1H), 6.10(s, 1H), 6.46(d, J=2.3Hz, 1H), 7.17(m, 2H), 7.85(brs, 1H), 8.01(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 39 | " | " | " | " | | 155-157 | CDCI ₃ : 0.88(t, J=7.3Hz, 3H), 1.2-1.4(m, 2H), 1.47(s, 18H), 1.5-1.7(m, 2H), 2.65(t, J=7.6Hz, 2H), 5.63(s, 1H), 5.92(s, 1H), 6.57(d, J=2.4Hz, 1H), 7.48(s, 2H), 8.14(d, J=2.4Hz, 1H) |
| 40 | " | Ph | " | " | | 212-214 | CDCI ₃ : 1.48(s, 18H), 5.31(s, 1H), 6.61(d, J=2.2Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 7.24(s, 2H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.9-8.0(m, 3H), 8.07(d, J=2.2Hz, 1H) |
| 41 | " | " | " | " | | 229-231 | CDCI ₃ : 1.49(s, 18H), 5.65(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.72(d, J=2.4Hz, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.55(s, 2H), 7.7-7.8(m, 2H), 8.21(d, J=2.4Hz, 1H) |
| 42 | " | -CH(CH ₃) ₂ | " | " | | 220-224 (dec) | CDCI ₃ : 1.20(d, J=6.9Hz, 6H), 1.47(s, 18H), 2.97(septet, J=6.9Hz, 1H), 5.27(s, 1H), 6.18(s, 1H), 6.48(d, J=2.3Hz, 1H), 7.19(s, 2H), 7.88(brs, 1H), 8.01(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 43 | " | " | " | " | | 185-187 | CDCI ₃ : 1.17(d, J=6.9Hz, 6H), 1.47(s, 18H), 2.91(septet, J=6.9Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 5.92(s, 1H), 6.58(d, J=2.3Hz, 1H), 7.48(s, 2H), 8.14(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 44 | " | Et | " | " | | 230-232 | CDCI ₃ : 1.20(t, J=7.8Hz, 3H), 1.47(s, 18H), 2.73(q, J=7.6Hz, 2H), 5.28(s, 1H), 6.12(s, 1H), 6.46(d, J=2.3Hz, 1H), 7.18(s, 2H), 7.87(brs, 1H), 8.01(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 45 | " | " | " | " | | 213-214 | CDCI ₃ : 1.20(t, J=7.6Hz, 3H), 1.47(s, 18H), 2.69(q, J=7.6Hz, 2H), 5.62(s, 1H), 5.94(s, 1H), 6.57(d, J=2.3Hz, 1H), 7.48(s, 2H), 8.14(d, J=2.3Hz, 1H) |

特開平3-204877 (10)

| 実施例 番号 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 融点 ℃ | ¹ H-NMR δ 値 (内部標準: TMS) |
|-----------|--|---|----------------|----------------|---|------------------|--|
| 46 | H |  | H | H |  -NH-  | 221-223 | CDCl ₃ : 0.9-1.1(m, 4H), 1.47(s, 18H), 1.9-2.0(m, 1H), 5.29(s, 1H), 6.03(s, 1H), 6.38(d, J=2.1Hz, 1H), 7.17(s, 2H), 7.83(bre, 1H), 7.97(d, J=2.1Hz, 1H) |
| 47 | " | " | " | " |  -S-  | 206-208 | CDCl ₃ : 0.9-1.0(m, 4H), 1.49(s, 18H), 1.85(quintet, J=6.5Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 5.84(s, 1H), 6.48(d, J=2.3Hz, 1H), 7.48(s, 2H), 8.10(d, J=2.3Hz, 1H) |
| 48 | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | " | " | " |  -S-  | 209-210 (dec) | CDCl ₃ : 1.44(s, 18H), 1.91(quintet, J=7.4Hz, 2H), 2.07(t, J=7.4Hz, 2H), 2.87(t, J=7.4Hz, 2H), 5.54(s, 1H), 6.53(d, J=2.3Hz, 1H), 7.49(s, 2H), 8.09(d, J=2.3Hz, 1H) |

特許出願人 株式会社大塚製薬工場
代理人 弁理士 新山 保 ほか1名